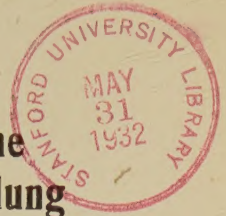


Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel

Direktor: Prof. Dr. Rob. Schröder.

**Bedeutet die Gonokokkenlebendvaccine
einen Fortschritt in der Vaccinebehandlung
der weiblichen Gonorrhoe?**



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Fritz Thomsen

aus Winnert, Kreis Husum.

Kiel 1929.

Druck: Westholsteinische Verlagsdruckerei „Heider Anzeiger“, G. m. b. H.,
Heide in Holstein.

N. 56.

Rektoratsjahr 1929/30.

Referent: Prof. Dr. Heyn.

Korreferent: Prof. Dr. Schröder.

Zum Drucke genehmigt:

Prof. Dr. phil. et med. Otto Aichel,
z. Zt. Dekan.

Meiner Mutter!

Seit der Entdeckung des Gonokokkus als Erreger der Gonorrhoe durch Neisser im Jahre 1879 ist eine große Literatur über die bakteriologischen Verhältnisse des Gonokokkus einerseits und über zahlreiche Behandlungsmethoden der Gonorrhoe andererseits entstanden. Die Erkenntnis der außerordentlichen Empfindlichkeit des Gonokokkus seiner Umgebung gegenüber ließ die verschiedensten Mittel erstehen, mit denen man diesem Infektionserreger zu Leibe rückte. Dabei mochte es fast wunderbar erscheinen, daß ein Mikroorganismus wie der Trippererreger, der außerhalb des menschlichen Körpers durch Licht- und Temperatureinwirkung, ferner durch viele chemische Mittel schnell geschädigt und abgetötet werden kann, innerhalb des menschlichen Organismus so außerordentlich hartnäckig den verschiedensten Abtötungsversuchen trotzt. Der Grund hierfür lag in dem komplizierten anatomischen Bau speziell des weiblichen Genitale, auf dessen Boden dem Gonokokkus, wenn er sich erst in den vielen Buchten und Drüsengängen festgesetzt hat, schwer beizukommen ist. Gerade die Mannigfaltigkeit und Verschiedenheit der therapeutischen Maßnahmen, die man in der Literatur angegeben findet, zeigen am besten, wie wenig jede einzelne Methode sich durchzusetzen vermochte. Alle therapeutischen Versuche wollten nicht befriedigen, und so rückte der Gedanke näher, die Gonorrhoe ebenso wie manche andere Infektionskrankheit durch Immunisierung zu heilen. Hierbei stellte sich jedoch bald heraus, daß die Gonorrhoe auf dem Gebiete der Immunitätslehre eine Sonderstellung einnahm. Der Grund hierfür war die Unmöglichkeit, mit dem Gonokokkus Tierexperimente anstellen zu können, da ja bekanntlich kein Tier für Gonokokken empfänglich ist. Somit war man gezwungen, neue therapeutische Erfahrungen lediglich durch Untersuchungen, um nicht zu sagen Versuche, am Kranken zu sammeln.

Zur immunisatorischen Beeinflussung der Gonorrhoe gab es zwei Methoden, die passive und die aktive Immunisierung. Erstere lag ja bei den vielen und großen Erfolgen der Serotherapie auf dem Gebiete anderer Infektionskrankheiten sehr nahe. Daß nicht schon früher Versuche in dieser Richtung angestellt wurden, hatte seinen Grund darin, daß das Tierexperiment beim Gonokokkus, wie schon erwähnt, nicht in Frage kam. Während der Neisserschen Expedition nach Java wurde von Bruck vielfach versucht, Affen mit Gonokokken zu infizieren, ohne jemals hiermit einen Erfolg zu erzielen. Auch bei intravenöser und subkutaner Einverleibung blieben die Tiere vollkommen gesund. Daher konnte es ebenso wenig gelingen, aus dem Tierkörper einen Schutzstoff gegen das wirksame Agens, das Virus der Gonokokken zu erhalten.

Trotzdem wurde von amerikanischen Ärzten berichtet, wie sie durch Vorbehandlung von Schafen mit Gonokokken und Gonokokkenextrakten ein Gonokokkenantiserum gewannen, das sie bei gonorrhoeischen Prozessen subkutan injizierten, wobei sie besonders auch bei gonorrhoeischer Erkrankung der weiblichen Adnexe „glänzende“ Erfolge sahen. Dies konnte jedoch von deutschen Autoren nicht bestätigt werden. Bruck lehnte eine Beeinflussung gonorrhoeischer Prozesse auf dem Wege der passiven Immunisierung gänzlich ab, da er bei seinen Versuchen nicht den geringsten Erfolg sah.

Auf Grund der biologischen und morphologischen Ähnlichkeit zwischen Gonokokkus und Meningokokkus versuchten dann französische Forscher mit Antimeningokokkenserum die Gonorrhoe zu beeinflussen, fanden aber mit dieser Therapie nur wenig Anhänger. Wenn hin und wieder über gewisse Erfolge berichtet wurde, konnten diese von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Damit gab man die Versuche einer passiven Immunisierung bei der Gonorrhoe auf und ging dazu über, den Menschen aktiv gegen diese Erkrankung zu immunisieren.

Dies haben wir in erster Linie den Forschungen Wright's zu verdanken. Er hatte gefunden, daß sich wie bei anderen Infektionskrankheiten, so auch im Serum der an Gonorrhoe Erkrankten Schutzstoffe finden, welche die Bakterien derart beeinflussen, daß sie den Phagozyten leichter zur Beute fallen. Er nannte diese Schutzstoffe „Opsonine“. Auf Grund weiterer

Untersuchungen gelang es ihm dann, eine Methode anzugeben, die es ermöglichte, die opsonische Kraft eines Serums festzustellen und sich so von dem jeweiligen Stande der Infektion zu überzeugen. Damit schuf Wright den „opsonischen Index“, und verstand darunter das Verhältnis der phagozytären Kraft des kranken Organismus zur phagozytären Kraft des normalen Blutes. Diesen opsonischen Index machte er zur Grundlage seines therapeutischen Handelns bei gonorrhöischen Erkrankungen. Nach Injektion einer selbst hergestellten Vaccine stellte er zunächst ein Absinken des Opsoningehaltes im Blut fest (negative Phase), der dann wieder anstieg, um auf einem höheren Niveau stehen zu bleiben, was er als positive Phase bezeichnete.

In Deutschland war es vor allem Bruck, der sich als erster mit diesen Dingen eingehend beschäftigte. Im Jahre 1906 gelang es ihm und unabhängig davon Müller und Oppenheim, bei gonorrhöischen Adnexerkrankungen und Arthritiden im Blute Stoffe nachzuweisen, die als spezifische Antikörper von Ambozeptorencharakter — komplementbildende Stoffe — angesehen werden mußten. Die Annahme Wrights, daß es sich um Anregung zu vermehrter Phagozytose handle, konnte Bruck nicht teilen. Vielmehr schrieb er der Phagozytose nur eine geringe mechanische Wirkung durch Elimination der Keime zu, durch welche die Gonokokken keineswegs abgetötet und zerstört würden, sondern sogar nach Art einer Symbiose mit den Leukozyten sich in diesen sehr wohl fühlten. Er meinte, daß bei der Vaccination mit Gonokokken ganz ähnliche Verhältnisse vorlägen, wie bei der Tuberkulinbehandlung. Die komplementbindenden Gonokokkenambozeptoren setzte er dem von Wassermann und von ihm nachgewiesenen Antituberkulin analog. Danach sollten also die Gonokokken in dem kranken Gewebe ein dem Tuberkulin entsprechendes Gift erzeugen, das nun seinerseits wieder den Organismus zur Gegengiftbildung veranlasse.

Endlich wäre noch ein von den bisher angeführten Anschauungen gänzlich abweichender Standpunkt, den in den späteren Jahren manche Autoren einnahmen, zu erwähnen. Sie behaupteten und bewiesen zum Teil auch experimentell, daß bei der Vaccination überhaupt nicht in erster Linie spezifische Vorgänge sich abspielten, sondern daß die parenterale Einverleibung von toten Keimen ein derartiger Eingriff in den Körper-

haushalt sei, daß dieser mit den heftigsten Allgemeinreaktionen antworten müsse. Diese seien für die Heilung sicher ebenso bedeutend, wie die immer dafür herangezogenen spezifischen Vorgänge, deren Vorhandensein sie keineswegs in Abrede stellen. So berichten v. Szily und Sternberg über ganz überraschende Erfolge, die sie mit der Typhusvaccine bei Augenblennorrhoe hatten. Haab, Zürich, konnte diese günstigen Beobachtungen bestätigen.

Soviel kurz über die theoretische Entwicklung dieser Dinge. Wie die Immunisierungsvorgänge in Wirklichkeit zu erklären sind, läßt sich bis heute noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Man will jedenfalls damit bezwecken, durch Zufuhr von abgetöteten Gonokokken den Organismus zu vermehrter Produktion von Schutzstoffen anzuregen. Die heilende Wirkung besteht dann darin, daß dem Krankheitsherd die durch die Vaccineinjektion im Überschuß erzeugten Schutzstoffe zugeführt werden, und nun hier eine Vernichtung der Bakterien durch die Antikörper eintritt.

Bei der Vaccinbereitung hat man schon von jeher unterschieden zwischen Eigenvaccine, d. h. einer Bakteriensuspension, die aus Keimen des betreffenden Kranken selbst gewonnen wird, und Standardvaccine, d. h. einer Suspension von verschiedenen Stämmen des betreffenden Erregers. Durch bakteriologische Untersuchungen hatte man festgestellt, daß die einzelnen Gonokokkenstämme deutliche Unterschiede zeigten, sowohl hinsichtlich ihrer Widerstandsfähigkeit gegen äußere Schädlichkeiten als auch in bezug auf ihre Giftigkeit. Da aber die Bereitung von Eigenvaccine mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden war und nur in hierfür eingerichteten Kliniken durchgeführt werden konnte, kam es darauf an, eine Vaccine herzustellen, die, zusammengesetzt aus möglichst verschiedenen Stämmen so die spezifischen Eigenschaften vieler einzelner Stämme enthielt.

Die gebräuchlichsten solcher „polyvalenten“ Gonokokkenvaccine waren:

1. das Arthigon, hergestellt nach den Angaben Brucks,
2. das Reitersche Gonokokkenvaccin,
3. das Gonargin nach Menzer u. a.

Diese kamen am meisten zur Anwendung und waren nach Ansicht der verschiedenen Autoren als gleichartig zu betrachten. Sie unterschieden sich nur in ihrer Konzentration, d. h. der in Kubikzentimeter enthaltenen Anzahl von abgetöteten Keimen. Bei ihrer Anwendung wurde die Frage der Dosierung und Applikationsweise verschieden beurteilt. Letztere konnte eine subkutane, intramuskuläre und schließlich sogar eine intravenöse sein. Betreffs der Dosierung gab es in Deutschland zwei Richtungen: Die erste vaccinierte mit kleinen Dosen und wünschte möglichst geringe Reaktionen. Die hierfür grundlegenden Arbeiten stammen zum großen Teil von H. Reiter. Die andere Gruppe, für die sich Bruck besonders einsetzte, erstrebte kräftige Reaktionen und gab größere Dosen.

Die Resultate waren folgende: Heinsius berichtet über zehn Fälle von Adnextumoren gonorrhoeischen Ursprungs, die er mit dem Reiterschen Vaccin behandelte. In fast sämtlichen Fällen trat eine deutliche Besserung ein bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von vier Wochen. Auch ein Fall von Cervixgonorrhoe wurde günstig beeinflusst, während ein Fall von subakuter Cystitis und Vulvovaginitis keine wesentliche Besserung zeigte. Wenn Heinsius auch diese guten Erfolge der Gonokokkenvaccine zuschreibt, so warnt er doch vor einer Überschätzung des momentanen Erfolges, da seine Beurteilung ungemein schwer sei, sobald die Erkrankung den Uterus und die Adnexe ergriffen habe.

Besonders günstig schienen auch die Erfolge bei der Vulvovaginitis der Kinder; so berichten mehrfach amerikanische Autoren über Heilungen bis zu 85 Prozent bei Vulvovaginitis gonorrhoeica nach zweimonatiger Behandlungsdauer, während sie bei rein lokaler Behandlung nur sechzig Prozent Heilungen in durchschnittlich zehn Monaten sahen. Bruck versuchte bei einem dreijährigen Mädchen, das nach dreiwöchiger lokaler Behandlung noch stets einen positiven Gonokokkenbefund aufwies, unter Aussetzung der lokalen Therapie die Vaccine mit dem Ergebnis, daß das Sekret am Tage nach der ersten Injektion gonokokkenfrei war.

Die Cervixgonorrhoe nimmt nach Schmitt eine Zwischenstellung zwischen den offenen und geschlossenen gonorrhoeischen Prozessen ein. Er erzielte sowohl mit dem Reiterschen Vaccin

als auch mit Arthigon-Bruck bei Cervixgonorrhoe allein durch die Vaccinetherapie in fünfzig Prozent der Fälle völlige Heilung. Auch Schulz sah durch Vaccine bei Cervixgonorrhoe günstige Wirkung, während Moos dies nicht bestätigen konnte.

Schindler sah bei Schleimhautgonorrhoe gar keinen Erfolg, dagegen bei gonorrhoeischen Adnextumoren und anderen Komplikationen ohne alle sonstige Therapie durch die Vaccinebehandlung so auffallend schnelle Heilung, daß er „bei aller Skepsis und kritischen Auswahl der einzelnen Fälle“ überzeugt ist, daß die Vaccinebehandlung bei komplizierter Gonorrhoe eine sichere Zukunft habe. Schindler setzt mit Bruck die Gonorrhoe in Parallele mit der Tuberkulose und führt die spezifische Wirkung der Vaccine darauf zurück, daß sie eine spezifische Reaktion des „gonorrhoeischen Gewebes“ auslöse.

Bruck und Sommer kommen dann nach einer Reihe von therapeutischen Versuchen mit intramuskulären Vaccineinjektionen zu folgendem Urteil: „Schwankende aber ermutigende Resultate bei Prostatitis, Vulvovaginitis und Cervixgonorrhoe, negative Resultate bei Urethralblennorrhoe.“ Auf eine Anregung von Neisser hin gingen Bruck und Sommer dazu über, die intramuskuläre Behandlung durch eine intravenöse zu ersetzen. Sie injizierten 0,1 bis 0,5 ccm in drei- bis viertägigen Intervallen, und bezeichnen den Erfolg in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht als äußerst günstig und verblüffend.

Auch Friedländer und Reiter berichten über völlige Heilungen, die sie in vier Fällen von gonorrhoeischer Adnextzündung mit dem Reiterschen Vaccin erzielten. So liegen noch viele Berichte vor, die im wesentlichen dasselbe besagen. Erwähnt seien nur noch Namen wie van de Velde, Fromme, Collmann, Demskaja, Weinstein, Boeters u. a. Fast alle stimmten darin überein, daß das Hauptanwendungsgebiet der Vaccinetherapie sich auf die gonorrhoeischen Komplikationen erstreckte, wogegen bei der Behandlung der Schleimhautgonorrhoe der Urethra und des Uterus die Resultate negativ oder zumindest unsicher seien. Damit blieben also immer noch gewisse Formen der weiblichen Gonorrhoe unbeeinflußt. Um auch diese einer restlosen Ausheilung zuzuführen, wurden wieder neue Mittel und Wege beschritten, von denen hier kurz einige aufgeführt seien.

Man versuchte im Sinne einer Thermopenetration Heilungen herbeizuführen, sei es durch Heizsonden, Diathermieelektroden, heiße Vollbäder, Heißluftbehandlung oder andere. Ich erwähne ferner die Leuchtsonden, die Heilfieberbehandlung durch Milchinjektionen, die Malariatherapie, dann eine Reihe von intravenösen Behandlungen mit Silber- oder Farbstoffpräparaten und vielen anderen chemischen Mitteln. Während all diese Dinge immer mehr in den Vordergrund rückten, hatte die Vaccinetherapie viele Anhänger verloren. Erst nach dem Kriege, wo die Gonorrhoe geradezu in erschreckendem Maße zugenommen hatte, erschienen wieder größere Arbeiten, die das alte Thema Gonorrhoe und Vaccine an Hand großen Materials von neuem belebten.

So konnte Gauß in einem Frauenlazarett bei einer großen Anzahl von Fällen die verschiedenen Behandlungsmethoden nachprüfen und fand, daß auch die unkomplizierte offene Schleimhautgonorrhoe auf Vaccine reagierte. Von 52 mit Gonargin behandelten Frauen wurden 73 Prozent geheilt, darunter auch akute und subakute Fälle. Die chemotherapeutische Behandlung auf intravenösem Wege dagegen ergab nur eine Heilungsziffer von 16,5 Prozent bei einer gleichen Behandlungsdauer in beiden Methoden von durchschnittlich 6 bis 7 Wochen. Die Frage, ob die Gonovaccine eine spezifische oder unspezifische Heilwirkung hervorruft, sieht Gauß als unentschieden an. — Albrecht und Funk kombinierten die Vaccine (Gonargin 10 bis 200 Millionen Keime intravenös) mit einer intensiven Lokalbehandlung und konnten so von 18 Patientinnen 16 heilen, allerdings bei einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, so daß sich nicht mit Bestimmtheit sagen läßt, inwieweit der Erfolg der Vaccine-Behandlung zuzuschreiben ist.

Aus der Prager deutschen Universitäts-Frauenklinik teilt dann v. Weinzierl in einer großen, mit sehr viel Literatur belegten Arbeit die Ergebnisse mit, die mit Arthigon bei Fällen von Adnexgonorrhoe erzielt wurden. Während der intravenösen Behandlung mit Arthigon wurde jede Lokaltherapie eingestellt, um den therapeutischen Wert des Arthigons genau prüfen zu können. Auf diese Weise konnten von 63 Patientinnen mit gonorrhoeischen Adnexerkrankungen 33 als vollkommen geheilt entlassen werden, während 15 weitere Fälle eine wesentliche

Besserung zeigten. v. Weinzierl kommt bei seinen Beobachtungen zu dem Schluß, daß man die besten Heilungsergebnisse erzielt bei den gonorrhoeischen Adnextumoren im subakuten Stadium, daß außerdem die Erfolge bei chronischen Fällen meist ebenfalls sehr gute sind, während er geradezu warnt vor einer Behandlung im akuten Stadium.

Über gute Resultate berichtet auch Bucura, der nach zehnjährigen Erfahrungen zu der festen Überzeugung gelangt ist, „daß durch die Vaccinetherapie hier Erfolge zu erzielen sind, wie nicht im entferntesten durch irgend eine andere Behandlungsmethode.“ So liegen noch eine ganze Reihe günstiger Berichte vor, zum Beispiel von Kraul, der auch Lokal- und Vaccinetherapie gleichzeitig anwandte. Diesen fast ausschließlich positiven Ergebnissen standen natürlich auch einige negative gegenüber. So fand Löhnberg seine Versuche in bezug auf den Erfolg nicht sehr ermutigend. Bei ausschließlicher Behandlung einer Anzahl gynäkologischer Gonorrhoeen mit Gonargin, wobei er in einigen Fällen bis zu 1000 Millionen Keimen spritzte, kam er zu dem Ergebnis, daß der Erfolg nicht größer sei als bei den sonst üblichen Methoden der Lokalbehandlung.

Auch Wolff kam zu ähnlichen Feststellungen. Er injizierte bei einer Reihe von Fällen 5 bis 10 Millionen Keime intravenös in drei- bis viertägigen Intervallen, und als hiernach keine wesentliche Änderung des Krankheitsbildes eintrat, bis zu 10 Milliarden Keimen intramuskulär und sah dabei keine einzige Heilung. Auffallend war nur, daß zu gleicher Zeit mit der Anwendung des Gonargins die Wochenbettsaszensionen erloschen.

Ähnlich lauten die Berichte von Loeser. Ihn wollte ebenso wie Wolff die therapeutische Anwendung der Fabrikvaccine nicht mehr befriedigen. Die Resultate wurden immer schwankender und schlechter, was er mit dem Altern der fabrikmäßig in großen Massen hergestellten Vaccine in Zusammenhang brachte. Daß diese tatsächlich an Wirksamkeit erheblich verlieren konnte, je älter man die zur Herstellung verwendeten Gonokokkenstämme werden ließ, konnte Loeser an selbst hergestellten Vaccinen klinisch einwandfrei zeigen. Er stellte sich daher zur Aufgabe, selbst eine frische Vaccine aus möglichst jungen Kulturen herzustellen, die er intravenös einspritzte. Der

Erfolg war der, daß Kranke, die auf die stärkste Provokation nicht mehr reagierten, hier gewaltige Ausschläge zeigten und 60 Prozent Heilungen erzielt wurden. Loeser ging dann noch weiter, indem er eine acht Tage alte lebende Kultur durch Erwärmung abgeschwächt subkutan injizierte, und zwar zunächst sich selbst als Gesundem. An der Einstichstelle bildete sich ein kleines Infiltrat, das nach vierzehn Tagen wieder verschwunden war. Diese Impfungen nahm er mit teilweise noch jüngeren Kulturen bei 45 Kranken vor, bei jeder durchschnittlich zweibis dreimal. An den Injektionsstellen bildeten sich wiederholt kleine eitergefüllte Quaddeln, deren Inhalt stets als steril erwies. Die Heilerfolge waren ungefähr dieselben, wie mit der oben erwähnten „Frischvaccine“.

Die Nachprüfungen dieser Frischvaccine ergaben durchaus befriedigende Resultate. Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Königsberg berichtet Naujoks über ein größeres Material, das ausschließlich aus chronischen Urethral- und Uterusgonorrhoeen bestand. Die kombinierte Behandlung ergab von 27 Fällen 19 Heilungen. Auch Sachs konnte die Erfolge mit Frischvaccin bestätigen. Er arbeitete mit einer polyvalenten, aus 6 bis 8 Stämmen zusammengestellten Vaccine und sah dabei zum Teil ziemlich heftige Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, die aber leicht zu beeinflussen waren. Die Vaccine ließ er nicht älter als 4 bis 8 Wochen werden und konnte so bei gleichzeitiger Lokalbehandlung von 44 gonorrhoeischen Frauen 37 heilen.

Einen interessanten Vergleich stellt Schumacher auf, der je zwanzig Fälle aszendierter Gonorrhoeen einmal allein mit Vaccine, dann nur lokal und endlich kombiniert, mit Vaccine und lokal behandelte. Die Ergebnisse waren in derselben Reihenfolge 12, 16 und 17 Heilungen, wobei jedoch von den 16 nur lokal Behandelten 5 rezidierten. Die mittlere Behandlungsdauer variierte zwischen 50, 59 und 32 Tagen, also durchaus zu Gunsten der kombinierten Behandlungsmethode.

Auch Wolff versuchte die Loesersche Frischvaccine und hatte anfangs verblüffende Erfolge. Mehrere Fälle heilten innerhalb drei Wochen ohne jede weitere Behandlung aus und blieben dauernd gesund. „Mit der Zeit jedoch wurden die Ergebnisse immer schlechter und nach Verlauf von drei Monaten blieben

sämtliche Fälle positiv.“ Diese Erscheinung erklärte er sich eben auch so, daß die Vaccine einem schnellen Altern unterworfen sei, und daß drei Monate alte Vaccine ihre Wirksamkeit verloren habe. Er ging dann auch dazu über, mit lebenden Gonokokken zu impfen, die er von frischen männlichen Gonorrhoeen züchtete. Diese gingen nämlich im Vergleich zu denen alter weiblicher Gonorrhoeen viel leichter auf. Wolff injizierte nun Aufschwemmungen von Schrägagar-Röhrchen subkutan, zum Teil auch intrakutan in den Oberarm. Es entwickelte sich darauf eine heftige Stichreaktion mit flammender Röte. In einem Fall bildete sich ein Abszeß, in dessen Eiter sich extra- und intrazelluläre Diplokokken fanden, die am meisten den Gonokokken glichen, jedoch eine gewisse Entartung aufwiesen. So behandelte er im ganzen 14 Frauen mit 20 Injektionen. Hiervon wurden 6 mit einer einzigen Injektion geheilt. Die acht Versager führt er darauf zurück, daß er nicht immer frische Vaccine zur Verfügung hatte, sondern zum Teil ältere, schon zehn- bis fünfzehnmal überimpfte Kulturen benutzte.

In einer später erschienenen Arbeit berichtet Wolff dann über weitere Erfahrungen an vierzig Fällen, bei denen er die Lebendvaccine nach Loesers Angaben anwandte, indem er 3 bis 4 kleine Quaddeln im Unterhautzellgewebe des Armes oder Oberschenkels anlegte. Wiederholung der Impfung vor Zurückbildung des vorangehenden Infiltrates führte mehrmals zu Abszessen an der ersten Impfstelle. Im Abszeßeiter fanden sich noch zwei bis drei Wochen nach erfolgter Injektion lebende Gonokokken. Hierin sieht Wolff den Hauptunterschied dieser Behandlungsmethode von sämtlichen anderen Vaccineanwendungen: „Die lebend eingespritzten Gonokokken gehen in dem Unterhautzellgewebe nicht einfach in kurzer Zeit zu Grunde, sondern bleiben längere Zeit am Leben und rufen an einem nicht zur spezifischen Erkrankung geeigneten Orte lebhafte Abwehrvorgänge hervor.“ Die so gebildeten Abwehrstoffe wirken aber nur im Gewebe, nicht auf der Schleimhaut-Oberfläche. So trat in vielen Fällen von Uterusgonorrhoe nach zwei bis vier Wochen ohne jegliche Lokalbehandlung glatte Heilung ein, während Urethralgonorrhoeen nicht beeinflußt wurden. Von besonderer Wichtigkeit ist nach Wolff auch hier wieder das Alter der Gonokokkenstämme, denn sowie er zur Impfung Kulturen verwendete, die mehr als zwei- bis dreimal überimpft waren, war der Erfolg

bedeutend schlechter. Dasselbe galt von den Stämmen, die länger als acht Tage ohne Überimpfung auf demselben Röhrchen blieben.

Weitere Arbeiten von Wolff bringen dann bezüglich seiner Erfahrungen mit Gonokokkenlebendvaccine im wesentlichen dasselbe. Betreffs der Dosierung wäre noch zu sagen, daß er für gewöhnlich 500 bis 12 000 Millionen Keime ohne jeden Schaden einspritzte. Abszeßbildung hält er für weitgehend erwünscht, da er hierbei fast nie Versager sah. Im ganzen lauten seine Resultate auf 80 Prozent Heilungen „bei auserlesenem ungünstigem Material“.

Soweit die Beobachtungen und Resultate anderer Autoren. Diese vergleichsweise in Form einer Tabelle zusammengesetzt, würden folgendes Bild ergeben:

A u t o r	B e h a n d l u n g s m e t h o d e	Heilungen in %
Wolff	Gonargin	0
v. Weinzierl	Arthigon	52,4
Naujoks	Lokalbehandlung	62,5
Schumacher	Lokalbehandlung	80*)
Loeser	Frischvaccine	60
Naujoks	Frischvaccine	42,9
Schumacher	Frischvaccine	60
Naujoks	Frischvaccine und Lokalbehandlung	70,4
Sachs	Frischvaccine und Lokalbehandlung	84
Schumacher	Frischvaccine und Lokalbehandlung	85
Wolff	Lebendvaccine	80**)

Unsere eigenen Erfahrungen mit Lebendvaccine erstrecken sich über vierzig weibliche Gonorrhoeen, die mit einer selbsthergestellten Gonokokkenlebendvaccine behandelt wurden. Zunächst sei ein kurzer Überblick über die Herstellung dieser Vaccine gegeben. Von den verschiedenen Nährböden bewährten sich der Levinthalsche Kochblutagar und besonders auch der

*) Hiervon rezidierten rund 31 %.

**) „Bei auserlesenem ungünstigem Material“.

gewöhnliche Menschenblutagar sehr gut. Letzterer besteht aus Fleischwasser-Pepton-Agar, dem man Blut im Verhältnis 2:5 zusetzt. Die Gonokokkenstämme wurden uns wiederholt von frischen männlichen Gonorrhoeen aus der hiesigen Universitäts-Hautklinik in dankenswerter Weise geliefert, da die Gewinnung von Reinkulturen aus weiblichen Gonorrhoeen nur in den wenigsten Fällen gelang. Verschiedentlich wurden auch die aus Impfabzessen angelegten Kulturen zur Weiterzüchtung benutzt, so daß wir meistens über eine aus drei bis vier verschiedenen Stämmen zusammengesetzte Mischvaccine verfügten. Bei Weiterzüchtung der einzelnen Stämme war besonders darauf zu achten, daß diese alle drei bis vier Tage auf neue Schrägagar-Röhrchen überimpft wurden. Um bei der Vaccinbereitung jede Beimischung von anderen Keimen zu verhüten, mußten jedesmal vor Abschwemmung der Kulturen sämtliche Röhrchen auf Reinheit geprüft werden. Die Auszählung der Keime geschah mittels der Blutausstrichmethode, wie sie seinerzeit schon von Wright benutzt wurde. Dies kann natürlich nur eine ganz rohe Schätzung der Keimzahl bedeuten. Dieselbe genau zu bestimmen ist auch weniger wichtig, da es ja hierbei auf die Anzahl der lebenden Keime ankommt, die festzustellen bisher mit keiner Methode gelingt. Immerhin wurde die Auszählung durchgeführt, um einen gewissen Anhalt bei der Dosierung zu haben. Die so bestimmten Keimzahlen bewegten sich zwischen 100 bis 400 Millionen im Kubikzentimeter. Über das kulturelle Verhalten des Gonokokkus ist noch zu sagen, daß mit dem Altern der Stämme diese in ihrem Wachstum immer üppiger wurden, jedoch stets an Brutschranktemperatur von 37 Grad gebunden blieben.

Bei den vierzig Fällen nun, die mit dieser Lebendvaccine behandelt wurden, handelte es sich zu allermeist um ausgesprochen chronische Gonorrhoeen der Urethra und der Cervix, die zum Teil schon monatelang vergeblich vorbehandelt waren, zum Teil auch in Form akuter Aszensionen in die Klinik kamen. Neunundzwanzig von diesen Patientinnen litten an Adnex-tumoren. Diese wurden, soweit sie akut entzündliche Erscheinungen machten, rein konservativ solange vorbehandelt, bis sie keine Temperatursteigerungen mehr aufwiesen und die Patientinnen im wesentlichen beschwerdefrei waren. Erst dann setzte eine regelmäßige Lokalbehandlung verbunden mit der

Lebendvaccine-Therapie ein. Bei den übrigen elf handelte es sich zum Teil auch um akute bis subakute Gonorrhoeen, in einem Fall um eine Gravida mens IV—V, die schon zwei Monate ohne jeden Erfolg spezifisch behandelt war, in vier weiteren Fällen um reine Urethralgonorrhoeen, wo im Cervikalsekret keine Gonokokken nachzuweisen waren. In sämtlichen vierzig Fällen wurden, bevor die Lebendvaccine zur Anwendung kam, Gonokokken bakterioskopisch einwandfrei nachgewiesen. In Zweifelsfällen entschied neben der einfachen Methylenblaufärbung der Abstrichpräparate die Gegenfärbung nach Gram. So gelang der Gonokokkennachweis bei 33 Fällen in Urethra und Cervix, während viermal die Urethra allein und dreimal nur die Cervix Go-positiv waren.

Wie schon hervorgehoben, wurde neben der Vaccinebehandlung fast stets eine spezifische Lokalbehandlung durchgeführt. Diese besteht an der hiesigen Klinik nach Schröders Angaben in einer täglichen, bei ambulanten Fällen dreimal wöchentlichen Urethralbehandlung mit einer einprozentigen Choleval-Tragantlösung und einer vaginalen Tampon-Behandlung mittels fünfzehnprozentigen Protargol-Glyzerins. Außerdem werden täglich Scheidenspülungen mit verdünnter Kal. permang.-Lösung vorgenommen. Während der Vaccinebehandlung wurden jedesmal unmittelbar vor der Injektion, ferner während der ganzen Behandlungszeit alle drei bis fünf Tage aus Urethra und Cervix Sekretentnahmen zur bakterioskopischen Untersuchung gemacht, um hiernach die Einwirkung der Lebendvaccine auf den Krankheitsverlauf genau beurteilen zu können. Rein schematisch wurde nie eine Patientin behandelt. Subjektives und objektives Verhalten derselben wurden genau kontrolliert, und danach richteten sich Dosis und Intervall der Injektionen.

Beginnend mit 40 bis 50 Millionen Keimen wurde die Lebendvaccine in den Oberschenkel subkutan eingespritzt, und zwar mit langer dünner Kanüle nach Art einer Lokalanästhesie unter der Haut flächenhaft verteilt. Das Intervall der einzelnen Injektionen betrug je nach Lage des Falles 8 bis 14 Tage, bei steigender Dosierung bis zu 500 Millionen Keimen pro Injektion, je nach Reaktion bei der betreffenden Patientin. Wenn nach 5 bis 6 Injektionen die Gonokokken nicht verschwunden waren, blieben auch weitere Injektionen erfolglos. Gewöhnlich genügten

1 bis 3 Injektionen, nach denen die Gonokokken oft schlagartig aus den Sekreten verschwanden. Im Sinne einer weiteren Immunisierung wurden dann meistens noch eins bis zwei Injektionen mehr gegeben, da wir die Erfahrung gemacht hatten, daß nach vorzeitigem Absetzen der Vaccine vereinzelt wieder Gonokokken in den Sekreten auftauchten. Charakteristisch schien auch, wie in drei Fällen, bei denen verschiedene Spritzen reaktionslos verliefen, eine einzige Wiederholungsspritze nach zwei bis drei Monaten genügte, um eine dauernde Heilung herbeizuführen.

Heilung im Sinne der hiesigen Klinik heißt völlige subjektive und objektive Beschwerdefreiheit der Patientin bei zehn einwandfrei Go-negativen und möglichst leukozytenfreien Urethral- und Cervicalabstrichen. Während dieser Zeit muß die Patientin zumindest einmal menstruiert haben. Hinzu kommt noch ein- bis zweimalige Provokation mit Arthigon, wovon ein Kubikzentimeter subkutan gegeben wird. Erst nach sechs bis sieben Wochen, — solange dauern im Mittel die Nachuntersuchungen — erfolgt die endgültige Gesundheitschreibung.

Das Gesamtergebnis dieser kombinierten Behandlungsmethode nun lautet auf dreißig Heilungen in obigem Sinne von vierzig behandelten weiblichen Gonorrhoeen. Bei den zehn nicht geheilten Fällen handelt es sich nicht restlos um reine Mißerfolge; als solche sind in Wirklichkeit nur fünf anzusprechen. Von den übrigen fünf mußten drei aus äußeren Gründen mitten aus der Behandlung entlassen werden, während ein weiterer Fall nach drei Vaccineinjektionen bei stationärer Behandlung schon wochenlang gonokokkenfrei war, sich dann aber zur weiteren Nachuntersuchung überweisen ließ und draußen erst nach geraumer Zeit mit einer Reinfektion beim Arzt sich einstellte. Wie hier mit Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion anzunehmen ist, so auch im letzten Fall, wo während der Behandlung im Cervixausstrich reichlich Spermatozoen zu finden waren.

Die Wirkungsweise der Lebendvaccine läßt sich am besten erklären durch die verschiedenen Reaktionen, die nach den Injektionen auftraten. Hier kann man unterscheiden zwischen einer Lokalreaktion im Bereich der Einstichstelle, der Herdreaktion in der Gegend des Krankheitsherd und endlich einer Allgemeinreaktion des Gesamtorganismus. Im allgemeinen war

der Verlauf so, daß am Tage während oder nach der Injektion eine heftige Lokalreaktion einsetzte, d. h. in der Umgebung der Injektionsstelle sich ein entzündliches Infiltrat von ca. Handtellergröße bildete, das sich durch flammende Röte, Schwellung und nicht geringe Schmerzhaftigkeit auszeichnete. Die Patientinnen klagten weiter über ziehende Schmerzen im Bein, besonders bei Bewegung, die nach unten bis ins Knie, nach oben bis in die Leistenbeuge ausstrahlten. Fast regelmäßig zeigten sich auch die Inguinaldrüsen der betreffenden Injektionsseite bis zu Haselnußgröße und mehr geschwollen und auf Druck schmerzhaft. Wenn auch in den meisten Fällen diese Erscheinungen im Verlaufe von 6 bis 7 Tagen wieder völlig abklangen, so kam es immerhin nicht selten zur Abszeßbildung an der Injektionsstelle, und zwar entwickelten sich diese noch bis zu 14 Tagen nach der Injektion. Ja, wir konnten wiederholt beobachten, daß zunächst einmal die Lokalreaktion nach einigen Tagen völlig zurückging, dann aber von neuem plötzlich wieder aufflammte und zur Abszeßbildung führte. Im ganzen erlebten wir dies bei 140 Injektionen fünfzehnmal. Bei deutlicher Fluktuation wurden die Abszesse, soweit sie sich bei ambulanten Fällen nicht draußen schon spontan entleert hatten, inzidiert und heilten dann bei entsprechender Behandlung unter Zurücklassen einer geringen Narbe im Verlauf von 12 bis 14 Tagen meistens glatt aus. Auch schwere Formen — drei solcher Abszesse reichten bis auf das Femur — hinterließen keinerlei Störungen vonseiten der Oberschenkelmuskulatur. Die bakteriologische Untersuchung des Abszeßleiters, soweit sie vorgenommen werden konnte, ergab sechsmal massenhaft extra- und intrazellulär gelegene typische Gonokokken, die sich auch in Kultur glatt weiterzüchten ließen, also bis vierzehn Tage lang im Unterhautzellgewebe sich am Leben erhalten hatten. Wo keine Gonokokken gefunden wurden, erwies sich der Eiter als steril. Andere Keime konnten in keinem Fall nachgewiesen werden.

Herdreaktionen traten im allgemeinen wenig in Erscheinung. Hin und wieder klagten einige Patientinnen über geringe Unterleibsschmerzen nach den Vaccinespritzen, die aber leicht zu beeinflussen waren.

Zeichen von Allgemeinreaktionen endlich waren Temperatursteigerungen um 1 bis 2,8 Grad, Kopfschmerzen, gelegentlich auch Übelkeit und Erbrechen, selten Schüttelfrost.

In einem Fall, der auf die fünfte Vaccineinjektion lokal mit einem Abszeß reagierte, der durch Inzision entleert wurde, kam es auf Station sieben Tage nach der Injektion ohne jede äußere Ursache zu einer Entzündung des rechten Mittelfingers, in deren Verlauf sich im Gelenk der Endphalanx arthritische Veränderungen vollzogen, die klinisch und röntgenologisch für eine Monarthrits gonorrhoeica sprachen und eine beschränkte Beweglichkeit des Gelenkes hinterließen. Sieben Tage später zeigte sich dann bei demselben Fall unter Temperatursteigerungen eine leichte rechtsseitige Pleuritis, die jedoch nach einigen Tagen wieder abheilte.

Inwieweit diese Erscheinungen mit der Lebendvaccine in Zusammenhang zu bringen sind, läßt sich nicht entscheiden. Immerhin mahnt das zeitliche Zusammenfallen dieser Symptome mit der Injektion der Lebendvaccine zu äußerster Vorsicht und genauester Kontrolle bei dieser Behandlungsmethode.

Die Reaktionsstärke ging für gewöhnlich parallel mit der Virulenz der Keime und der Polyvalenz der Vaccine. Je frischer und je zahlreicher die zur Vaccine verwendeten Gonokokkenstämme, desto heftiger die Reaktionen, und desto besser auch der Erfolg. Das Auftreten von Abszessen war weniger abhängig von der Zahl der eingespritzten Keime, als vielmehr von der Virulenz und Polyvalenz der Vaccine. Und gerade in diesen Fällen war der Erfolg so auffallend, daß wir in hartnäckigen Fällen geradezu einen Abszeß herbeiwünschten, ja, daß sogar die Kranken selbst danach verlangten, um endlich von ihrer Gonorrhoe geheilt zu werden. So wurden von den fünfzehn Fällen mit Impfabzessen dreizehn gleichsam durch den Abszeß von ihrer Gonorrhoe dauernd geheilt. Dies beruht eben wohl darauf, daß man, wie Wolff sagt, „einen künstlichen Krankheitsherd an einer Stelle setzt, die im natürlichen Geschehen nicht erkrankt, die somit zu langdauernder Produktionsstätte von Antitoxinen wird.“

Um die Wirkungsweise der Lebendvaccine noch an einigen Beispielen zu erläutern, seien hier zwei Auszüge aus Krankengeschichten gemacht, die besonders charakteristisch für den Krankheitsverlauf waren:

1. Frä. M. E., Hausangestellte, 23 Jahre. I para. Seit acht Tagen sehr starke Regelblutung. Menses bisher ziemlich regel-

mäßig und von normaler Stärke. Befund: Uterus normal groß, anteflektiert, beweglich. Adnexe palpatorisch frei.

Abstrich: U.: Ep. + L. + + + + Go. + +
C.: Schl. L. + + + Go. +

Diagnose: Urethral + Cervikal-Go. Endometritis.

Therapie: Bettruhe, Gynergen.

Blutungen halten noch acht Tage an, dann ambulante spezifische Lokalbehandlung der Gonorrhoe. Nächste Regel wieder normal. Nach sechs Wochen noch Go +. Daraufhin alleinige Behandlung mit Go-Lebendvaccine. In Abständen von je acht Tagen 40, 50 und 140 Millionen Keime subkutan. Injektion 1 und 2 mit älteren Kulturen ziemlich reaktionslos. Go-Befund in der Cervix fraglich, Urethra noch positiv. Auf Injektion 3 mit 2 frisch gewonnenen Gonokokkenstämmen heftige Lokalreaktion: entzündliches Infiltrat an der Injektionsstelle, sehr schmerzhaft, Inguinaldrüsen geschwollen, druckempfindlich. Angeblich auch Schwindelanfälle. Fünf Tage nach der Injektion in Urethra und Cervix keine Gonokokken mehr nachzuweisen. Nach vierzehn Tagen Reaktion völlig abgeklungen. Weitere vier Wochen dauernd Go-negativ. Darauf plötzlich wieder frische Urethral-Go. Reinfektion durch den Verlobten, der wegen Go in Behandlung steht. Von neuem spezifische Lokalbehandlung und Lebendvaccine. Auf die erste Injektion (300 Millionen Keime) starke Reaktion wie oben. Danach Gonokokken nicht mehr nachweisbar. Zwei weitere Injektionen von 300 und 400 Millionen Keimen zeigten geringe Lokalreaktion, keine allgemeine. Nachdem Patientin sieben Wochen dauernd Go-negativ bleibt, auch nach Menstruation und Provokation, wird sie geheilt entlassen.

2. 27jährige Heizersfrau, II. para. Aufnahme mit der Diagnose: Pelveoperitonitis subakuta, linksseitiger Adnextumor, Urethral- und Cervikal-Gonorrhoe.

Therapie: Eisblase, Prießnitz, Lichtbügel, Diathermie, spezifische Behandlung. — Nach zwölf Tagen in ambulante spezifische Weiterbehandlung entlassen. Nach sieben Wochen noch Go-positiv. Darauf wieder alleinige Behandlung mit Gonokokken-Lebendvaccine. In Abständen von je acht Tagen 40, 80 und 140 Millionen lebende Keime. Nach den ersten beiden Injektionen im Bereich der Einstichstelle geringe Rötung, Schwellung

und Schmerzen, keine Allgemeinreaktion. Während sich im Urethralabstrich noch Gonokokken finden, ist die Cervix gonokokkenfrei geworden. Die dritte Injektion mit zwei frisch gewonnenen Stämmen bewirkt heftige Lokalreaktion, Infiltrat von Handtellergröße, entzündlich gerötet, geschwollen, sehr schmerzhaft, Inguinaldrüsen geschwollen. Vier Tage nach der Injektion Urethra noch Go-positiv. Darauf Abszeßbildung an der Einstichstelle, angeblich Schüttelfrost. Abszeß spontan durchgebrochen, dreimarkstückgroßes Ulcus, das im Verlauf von drei Wochen gut ausheilt. Während dieser Zeit auch in der Urethra keine Gonokokken mehr nachweisbar. Nach vier Monaten noch gonokokkenfrei.

Hieraus ersieht man, daß durch die Lebendvaccine eine Heilung nicht nur der Cervikal-, sondern auch der Urethralgonorrhoe zu erzielen ist. Daß letztere nach unseren Beobachtungen oft erst sekundär ausheilte, hat vielleicht seinen Grund darin, daß nach Verschwinden der Gonokokken aus dem Cervicalsekret durch dessen Herabfließen die Urethra nicht dauernd von neuem infiziert wird, und so auch hier die Wirkung der Lebendvaccine erst richtig Platz greifen kann.

Um nun auch den Praktikern draußen, die nicht über die nötigen Laboratoriumseinrichtungen zur Züchtung von Gonokokken verfügen, diese aussichtsreiche Therapie nutzbar zu machen, war es dem Sächsischen Serumwerk gelungen, eine Dauervaccine herzustellen, d. h. eine Aufschwemmung lebender Kulturen in einem flüssigen Gonokokkennährboden, in dem sich die „Gonokokkenkulturen“ bei Zimmertemperatur etwa zwei bis drei Monate am Leben halten. Diese Vaccine kam unter dem Namen Gonovitan in den Handel und wird von Wolff zur Anwendung empfohlen, da es in seiner Wirkung der selbst hergestellten Lebendvaccine ungefähr gleichkomme.

Mit diesem Ereignis schienen die althergebrachten Lehren von der Biologie des Gonokokkus hinfällig zu werden. Wolff weist hierzu auf einige bisher wenig beachtete Eigentümlichkeiten hinsichtlich seines biologischen und morphologischen Verhaltens hin. Ihm war schon aufgefallen, daß die Gonokokken nach längerer Behandlungszeit in die Gram-positive Form umschlagen können. Ferner sah er bei alternden Kulturen vom dritten Tage aufwärts auch das mikroskopische Bild sehr viel

vielgestaltiger werden. Aus den typischen Gonokokken wurden schlecht färbbare große Kugelformen mit unscharfen Rändern, die oft etwa dreimal so groß waren. In bezug auf die Färbbarkeit spricht er von „bunten Kulturen“, in denen die Gram-Färbung die Gonokokken in verschiedenen Farbtönen erscheinen läßt, von rot über violett bis ins Tiefblaue hinein. Überimpfungen lehrten wieder, daß es sich dabei einwandfrei um Reinkulturen handelte. Wie aber Wolff selbst zugibt, sind alle diese Versuche noch recht lückenhaft und bedürfen noch weiterer jahrelanger Prüfung.

Wenn diese Beobachtungen zum Teil auch schon früher von anderen Autoren gemacht waren (Bumm, Wertheim, Asch), so waren doch die anderen Eigenschaften des im Gonovitan enthaltenen Gonokokkus völlig neu. Dieser hält sich bei Zimmertemperatur mehrere Monate am Leben, ja er verträgt nach Wolffs Untersuchungen sogar Temperaturen bis 45 Grad und Eisschranktemperaturen mehrere Tage lang, ohne daß dabei die Keime absterben. Wolff geht sogar soweit, die Temperaturempfindlichkeit des Gonokokkus als Züchtungsfehler zu bezeichnen und glaubt damit die Mißerfolge der Thermotherapie erklären zu können, soweit sie darauf ausgehen, durch Hitze die Gonokokken abzutöten.

Daß diese Experimente von vielen Seiten mit großer Skepsis aufgenommen wurden und zu eingehenden Nachprüfungen herausforderten, schien nicht sehr verwunderlich. Als erster veröffentlichte Nagell seine Versuche, der das Verhalten des Gonovitans auf den Zuckernährböden nach Lingelsheim prüfte und gefunden hatte, daß die im Gonovitan enthaltenen Keime die Zuckerarten der Lingelsheimreihe nicht vergären. Er sagt, das Gonovitan enthalte zwar einen Gram-negativen Diplokokkus, dieser sei aber nach seinem biologischen Verhalten in die Gruppe des Mikrokokkus catarrhalis einzureihen. Eine Nachprüfung durch zwei bakteriologische Institute brachte dasselbe Ergebnis. Nagell will dann seine Feststellungen durch einen eigenen Versuch in vivo bekräftigen, wobei es nach Einbringen der Keime in die Urethra nicht zu einer Urethritis specifica kam. Damit glaubt er dem Gonovitan seine Daseinsberechtigung absprechen zu können.

In einer Erwiderung auf diese Arbeit betonen dann Wolff und Blut, daß sie dem Serumwerk wiederholt Reinkulturen von

akuten männlichen Gonorrhoeen zugeschickt haben. Sie warnen deshalb vor Infektionsversuchen, da sie dabei unliebsame Überraschungen für möglich halten. So geht der Streit nun weiter. Es kann hier im einzelnen nicht näher darauf eingegangen werden, da eine endgültige Klärung bis heute noch nicht geschaffen ist. Ich verweise daher in weiterer Verfolgung dieser Fragen auf die in jüngster Zeit erschienenen Arbeiten von Nagell, Cohn, Becker und Reichert. Wichtig scheint nur noch zu erwähnen, wie letzterer den mißglückten Infektionsversuch nicht für beweisend hält, da, wie Copelli schon gezeigt habe, die Infektiosität des Gonokokkus durch langdauernde Züchtung aufgehoben werden könne.

Unsere eigenen Nachuntersuchungen mit Gonovitan erstrecken sich nicht auf die oben erwähnten Vergärungsproben, sondern lediglich auf das kulturelle Verhalten des Keimes. Dabei ergab sich, daß er auf dem gewöhnlichen Blutagar bei Zimmertemperatur genau so gut wuchs wie im Brutofen bei 37 Grad. Das bakterioskopische Bild ergab eine „bunte Kultur“ von Gram-negativen bis Gram-positiven Diplokokken, die auch nach Form und Größe mit dem typischen Gonokokkus nichts mehr gemein hatten. Auch Vergleiche mit unseren selbst hergestellten Lebendvaccinen, die auch bei Altern der Kulturen stets Gram-negativ blieben, wiesen erhebliche Unterschiede auf. — Wenn außerdem bei den vielen Abstrichen in unseren Fällen — es wurden deren über 1000 gemacht — nur ganz vereinzelt Gram-positive Diplokokken auftraten, so waren es für uns eben keine Gonokokken mehr.

Unabhängig von diesem bakteriologischen Verhalten des Gonovitans ist jedoch seine klinische Wirksamkeit zu beurteilen. So behandelten wir im ganzen zwanzig Fälle mit dieser Vaccine, die uns vom Sächsischen Serumwerk zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt wurde. Auch hier wurde gleichzeitig eine intensive spezifische Lokalbehandlung durchgeführt. Wieder handelte es sich zumeist um chronische Gonorrhoeen der Urethra und der Cervix, die bei zwölf Patientinnen zu Aszensionen mit Adnextumoren geführt hatten. Der Gang der Gonovitanbehandlung richtete sich genau nach Vorschrift der beiliegenden Gebrauchsanweisung, die im wesentlichen der Anwendung unserer selbst hergestellten Lebendvaccine gleich-

kommt. Mit derselben Impftechnik wurden in steigender Dosis 1 bis 2 ccm gespritzt, und zwar in zehntägigen Intervallen. Mehr als drei Injektionen wurden laut Vorschrift in keinem Fall gegeben. Die hiermit erzielten Resultate ergaben elf Heilungen, wieder der Cervikal- und Urethralgonorrhoeen, bei einer Behandlungsdauer von 1 bis 5 Wochen. Hieraus ergibt sich ohne weiteres, daß ein gewisser Erfolg nach Gonovitanbehandlung gar nicht zu verkennen ist, besonders auch bezüglich der kurzen Behandlungsdauer. Auffallend war ferner, daß von den übrigen neun Fällen acht zumindest vorübergehend gonokokkenfrei wurden, um dann aber nach 1 bis 2 Wochen, in einem Fall noch nach 6 Wochen, zu rezidivieren, bei denen dann eine weitere spezifische Lokalbehandlung fortgesetzt wurde.

Über die Reaktionserscheinungen nach Gonovitaninjektionen wäre noch zu sagen, daß diese im Vergleich zu denen bei der selbst hergestellten frischen Lebendvaccine erheblich zurücktraten. Sie boten vielmehr das Bild, wie wir es gelegentlich bei unserer Vaccine auch sahen, wenn diese aus alten, schon wochenlang weitergezüchteten Stämmen zusammengesetzt war: schnelles Abklingen einer nur geringen Lokalreaktion in 2 bis 3 Tagen, selten Allgemeinreaktion bestehend in Temperatursteigerung um 1 Grad, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit, in keinem Fall Abszeßbildung.

Vergleichen wir zu dem noch die Ergebnisse der Gonokokkenlebendvaccin- und Gonovitanbehandlung mit den Resultaten, die vor Einführung der Lebendvaccine-Therapie an der hiesigen Klinik durch ausschließliche Lokalbehandlung in dreißig Fällen erzielt wurden, so ergibt sich folgende Tabelle:

Zahl der Fälle	Behandlungsmethode	Heilung in %	Behandlungsdauer der geheilten Fälle in Wochen		
			mittlere	kürzeste	längste
30	Spez. Lokalbehandlung	77	8½	4	20
20	Lokalbeh. u. Gonovitan	55	3	1	5
35*)	Lokalbeh. u. Lebendvaccine	85,7	3—4	1	7

*) Nach Abzug der 5 unvollständig behandelten Fälle.

Hierzu ist zu bemerken, daß die weitere Lokalbehandlung der durch Gonovitan und Go-Lebendvaccine nicht beeinflussten Fälle nach längerer Zeit meistens noch zum Ziele führte. Es soll eben durch diese Zusammenstellung gezeigt werden, wie durch die Lebendvaccine die Behandlungsdauer ganz wesentlich herabgesetzt wird. Dies geht auch deutlich aus folgender Tabelle hervor:

Zahl der geheilten Fälle	Behandlungsmethode	Heilungen nach			
		1—2	3—4	5—7	8—20
		Wochen			
30	Lokalbeh.u.Lebendvaccine	2	19	9	—
11	Lokalbeh. u. Gonovitan	6	3	2	—
23	Lokalbehandlung	—	5	7	11

Zusammenfassend kann man also sagen, daß wir in der Behandlungsmethode der weiblichen Gonorrhoe mit Gonokokkenlebendvaccine zwar noch kein Allheilmittel gefunden haben, daß es aber unter gleichzeitiger Lokalbehandlung in den allermeisten Fällen gelingt, die Gonorrhoe innerhalb weniger Wochen zur Ausheilung zu bringen. Die aus frischen Gonokokkenstämmen selbst hergestellte Lebendvaccine ist der Fabrikvaccine Gonovitan entschieden vorzuziehen. Letztere bedarf bezüglich ihrer bakteriologischen Frage noch weiterer Klärung.

Das Anwendungsgebiet der Gonokokkenlebendvaccine erstreckt sich zur Hauptsache auf subakute bis chronische Fälle; auf akute Gonorrhoeen erst dann, wenn diese durch alleinige spezifische Lokalbehandlung nicht genügend rasch beeinflusst werden.

Die Lebendvaccine-Behandlung läßt sich nicht schematisieren. Ihre Anwendung ist abhängig von dem jeweiligen Gesamtstatus der betreffenden Patientin.

Sie ist kontraindiziert zur Zeit akuter Aszensionen, ferner unmittelbar vor und während der Menses. Bei negativem Erfolg mehr als fünf Injektionen zu geben, ist zwecklos. Dasselbe gilt bei Ausbleiben des Erfolges trotz Impfabstoß. In solchen Fällen bewirkt eine Wiederholungsspritze nach 1 bis 2 Monaten oft gänzliche Heilung.

Die Lebendvaccine-Therapie ist nicht absolut ungefährlich. Deshalb ist die stationäre Behandlung zwecks genauester Kontrolle vorteilhafter als die ambulante.

Kräftige Reaktionen sind weitgehend erwünscht, bei hartnäckigen Fällen sogar Abszeßbildung, da hierbei die besten Erfolge gesehen wurden.

Alles in allem stellt die Gonokokkenlebendvaccine in der Behandlung der weiblichen Gonorrhoe ein Heilmittel dar, das bei richtiger Anwendung allen anderen an Wirksamkeit überlegen ist.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Schröder für die Überlassung des Materials, sowie Herrn Prof. Dr. Heyn für die Übernahme des Referats und die gütigen Unterstützungen bei der Anfertigung der Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

- Albrecht und Funk: Münch. med. Woch. 1919, Nr. 27.
Becker und Reichert: Deutsch. med. Woch. 1929, Nr. 9.
Boeters: Deutsch. med. Woch. 1914, Nr. 39.
Bruck: 1. Deutsch. med. Woch. 1906, Nr. 34; 2. Deutsch. med. Woch. 1909, Nr. 11; 3. Deutsch. med. Woch. 1913, Nr. 43.
Bruck und Sommer: Münch. med. Woch. 1913, Nr. 22.
Bucura: Arch. f. Gynäkologie 1923, Bd. 119.
Cohn: Deutsch. med. Woch. 1929, Nr. 4.
Friedländer und Reiter: Berl. klin. Woch. 1910, Nr. 36.
Gauß: Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 24.
Haab: Münch. med. Woch. 1918, Nr. 24.
Heinsius: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 23, S. 424.
Kraul: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1923, Bl. 64.
Loeser: Zentralbl. f. Gyn. 1922, Nr. 46.
Löhnberg: Münch. med. Woch. 1919, Nr. 43.
Moos: Deutsch. med. Woch. 1913, Nr. 23.
Nagell: 1. Münch. med. Woch. 1928, Nr. 46; 2. Münch. med. Woch. 1929, Nr. 5.
Naujoks: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1924, Bd. 66.
Reichert: Münch. med. Woch. 1929, Nr. 9.
Reiter: Deutsch. med. Woch. 1913, Nr. 45 und 47.
Sachs: Zentralbl. f. Gyn. 1925, Nr. 12.
Schindler: Berl. klin. Woch. 1913, Nr. 31.
Schmitt: 1. Münch. med. Woch. 1911, Nr. 41; 2. Münch. med. Woch. 1911, Nr. 34.
Schultz: Deutsch. med. Woch. 1911, Nr. 50.
Schumacher: Arch. f. Gyn. 1925, Bd. 126.

- v. Szily und Sternberg: Münch. med. Woch. 1917, Nr. 4.
v. Weinzierl: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1921, Nr. 2.
Wolff: 1. Zentralbl. f. Gyn. 1924, Nr. 20; 2. Zentralbl. f.
Gyn. 1926, Nr. 16; 3. Zentralbl. f. Gyn. 1927, Nr. 31;
4. Zentralbl. f. Gyn. 1928, Nr. 111; 5. Arch. f. Gyn.
1927, Bd. 132; 6. Med. Klinik 1928, Nr. 42.
Wolff und Blut: Münch. med. Woch. 1929, Nr. 5.
-

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Fritz Thomsen, am 12. April 1904 zu Winnert im Kreise Husum als Sohn des Landmannes Peter Heinrich Thomsen und seiner Ehefrau Marie, geborene Hansen. Nach neunjährigem Besuch des Hermann-Tast-Gymnasiums zu Husum von Ostern 1915 bis 1924 erlangte ich dort das Abitur. Anschließend studierte ich ein Semester Landwirtschaft in Göttingen, sattelte dann aber um zur Medizin. Nach vier medizinischen Semestern in Göttingen und einem weiteren in Kiel bestand ich hier das Physikum. Die fünf klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Kiel, wo ich auch zum Herbst dieses Jahres das Staatsexamen abzulegen gedenke.

Fritz Thomsen.

